

## Πρωτόκολλο Μελέτης Παρατήρησης

# Πρωτόκολλο για μελέτη παρατήρησης για την Παντοπραζόλη σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

## Protocol for an observation study for pantoprazole in patients with gastroesophageal reflux disease



Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια: Μαρία Παπά

Ίδρυμα: Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, τμήμα Ιατρικής

Πρόγραμμα: Μεταπτυχιακό στην Μελέτη Βιοιατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και κλινική  
Βιοπληροφορική

Συμβουλευτική Επιτροπή: Καθηγητής Ιωάννης Στεφανίδης (επιβλέπων)

Χρυσούλα Δοξάνη

Καθηγητής Ηλίας Ζιντζαράς

Αριθμός Έκδοσης Πρωτοκόλλου: V1.0

Έτος υποβολής ΜΔΕ: 2017

## **ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ**

Το παρών έγγραφο είναι ένα πρωτόκολλο κλινικής έρευνας. Η μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Διάσκεψης για την εναρμόνιση (ICH) για την ορθή κλινική πρακτική (GCP), με τις αρχές δεοντολογίας που ορίζονται στη Διακήρυξη του Ελσίνκι και με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ).

Το σύνολο του προσωπικού που συμμετέχει στη διεξαγωγή της μελέτης έχει ολοκληρώσει την εκπαίδευση για την προστασία των ανθρωπίνων δικαιωμάτων.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ΣΥΝΟΨΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ.....	6
ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ.....	9
1.ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΚΑΙ ΣΚΕΠΤΙΚΟ.....	10
1.1 Θεωρητικό υπόβαθρο.....	10
1.2 Σκεπτικό.....	13
2. ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	14
2.1 Κύριος στόχος.....	14
2.2 Δευτερεύοντες στόχοι.....	15
2.3 Μετρήσεις μελέτης.....	15
2.3.1 Κύριες μετρήσεις.....	15
2.3.2 Δευτερεύουσες μετρήσεις.....	15
3. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	16
3.1 Σχεδιασμός μελέτης.....	16
3.2 Πληθυσμός μελέτης.....	17
3.3 Συλλογή και καταγραφή δεδομένων.....	17
3.4 Κριτήρια συμμετοχής.....	18
3.4.1 Κριτήρια εισαγωγής.....	18
3.4.2 Κριτήρια αποκλεισμού.....	18
3.5 Ορισμός της περιόδου της μελέτης.....	19
4. ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ.....	19
4.1 Ανεπιθύμητο συμβάν.....	19

4.2 Ανεπιθύμητη ενέργεια.....	20
4.2.1 Μη αναμενόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια.....	21
4.2.2 Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια.....	21
5. ΗΘΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ.....	22
6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	23
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	24

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το παρόν πρωτόκολλο αναφέρεται σε μια μελέτη παρατήρησης που αφορά την θεραπεία με Παντοπραζόλη σε ασθενείς με Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση. Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι μια παθολογική κατάσταση κατά την οποία το όξινο γαστρικό περιεχόμενο, αντί να συνεχίσει τη φυσιολογική του ροή από το στομάχι προς το λεπτό έντερο για την ολοκλήρωση της πέψης, επιστρέφει στον οισοφάγο. Μια από τις πιο συνήθεις και αποτελεσματικές θεραπείες είναι η χορήγηση παντοπραζόλης η οποία αναστέλλει αποτελεσματικά την υπέρμετρη παραγωγή υδροχλωρικού οξέος στο στομάχι. Έχοντας ως στόχο, τόσο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της παντοπραζόλης σε άτομα με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, όσο την ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα της (οπισθοστερνικό καύσος, όξινες ερυγές, πόνο κατά την κατάποση και πόνο στην μεσοωμοπλάτια περιοχή), διεξάγεται μια προοπτική μελέτη παρατήρησης. Η καταγραφή και αξιολόγηση των συμπτωμάτων θα πραγματοποιείται με βάση το ReQuest <sup>™</sup> το οποίο αξιολογεί το βάρος των συμπτωμάτων μετρώντας την ένταση και τη συχνότητα όλων των διαστάσεων. Στην μελέτη ενδείκνυται να συμμετέχουν 100 ενήλικες από 18 μέχρι 70 ετών για 4-8 εβδομάδες. Συγκεκριμένα, η προβλεπόμενη ημερομηνία διεξαγωγής της μελέτης είναι από την πρώτη ημέρα χορήγησης της ουσίας κι όχι πέραν των έξι μηνών. Οι μεταβλητές αποτελεσματικότητας, δηλαδή οι βαθμολογίες των κλιμάκων, θα αναλυθούν περιγραφικά και θα εξεταστούν με paired t-test ή Wilcoxon signed rank test ανάλογα με την περίπτωση. Ο χρόνος για την απαλλαγή από τη θεραπεία θα αναλυθεί χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία Kaplan-Meier.

## ΣΥΝΟΨΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

ΤΙΤΛΟΣ	Πρωτόκολλο για μια μελέτη παρατήρησης για την παντοπραζόλη σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.
ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΚΑΙ ΣΚΕΠΤΙΚΟ	<p>Στη συμβολή μεταξύ οισοφάγου με το στομάχι υπάρχει ένας μυϊκός σφιγκτήρας, ο οποίος επιτρέπει τη διέλευση τροφής από τον οισοφάγο στο στομάχι, αλλά παρεμποδίζει την παλινδρόμηση της τροφής από το στομάχι στον οισοφάγο. Μετά την κατάποση, η βαλβίδα ανοίγει για να επιτρέψει την είσοδο της τροφής και στη συνέχεια κλείνει για να εμποδίσει την παλινδρόμηση του περιεχομένου του στομάχου στον οισοφάγο. Αυτός ο μηχανισμός δεν λειτουργεί στην γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, με αποτέλεσμα να επιστρέφει γαστρικό περιεχόμενο στον οισοφάγο και να προκαλεί συμπτώματα. Ενώ το στομάχι είναι προστατευμένο από το γαστρικό οξύ, ο οισοφάγος δεν έχει καμία προστασία από αυτό και ερεθίζεται όταν έρχεται σε επαφή με το οξύ.</p> <p>Η παντοπραζόλη αποτελεί μια από τις πιο συνήθεις και αποτελεσματικές θεραπείες της ΓΟΠ, όπου αναστέλλει αποτελεσματικά την υπέρμετρη παραγωγή υδροχλωρικού οξέος στο στομάχι. Παρόλο που η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της έχουν μελετηθεί και τεκμηριωθεί σε αρκετές κλινικές δοκιμές, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σε συνήθεις κλινικές καταστάσεις στην Ελλάδα σχετικά με τα πρότυπα αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και θεραπείας σε ασθενείς με ΓΟΠ που έχουν χορηγηθεί με παντοπραζόλη.</p> <p>Ως εκ τούτου, σε επιλεγμένα κέντρα της Ελλάδας θα διεξαχθεί μελέτη παρατήρησης, πολυκεντρική, μιας ομάδας, με γνωστό φάρμακο, προοπτική, προκειμένου να συγκεντρωθούν δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της παντοπραζόλης.</p>
ΣΤΟΧΟΙ	<p><b>A) Κύριος Στόχος:</b> Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της παντοπραζόλης, σε άτομα με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.</p> <p><b>B) Δευτερεύων Στόχος:</b> Η αξιολόγηση της ασφάλειας της παντοπραζόλης καθώς και η ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα της νόσου.</p>
ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΕΚΒΑΣΗΣ	<p><b>A) Κύριες Μετρήσεις:</b> Αποτελούν τα συμπτώματα κάθε ασθενή κατά την διάρκεια της μελέτης με βάση το ReQuest <sup>TM</sup>.</p> <p><b>B) Δευτερεύοντες Μετρήσεις:</b> Αποτελούν οι καταγραφές πιθανών νοσηλειών που μπορεί να υπάρξουν, σε κάθε φάση της μελέτης, λόγω έντονων συμπτωμάτων και ανεπιθύμητων ενεργειών.</p>

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	Προοπτική μελέτη παρατήρησης
ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	Οι ασθενείς που συμμετέχουν στην μελέτη είναι ασθενείς οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ/ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	<p>Κριτήρια Επιλογής:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηλικία από 18 – 70 ετών</li> <li>• Τυπικά και / ή άτυπα συμπτώματα ΓΟΠ τους προηγούμενους 3 μήνες</li> <li>• Έγγραφη πληροφορούμενη συγκατάθεση</li> </ul> <p>Κριτήρια Αποκλεισμού:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Άτομα με οποιανδήποτε άλλη γαστρεντερική νόσο</li> <li>• Αλλεργία στην παντοπραζόλη</li> <li>• Ιστορικό χειρουργική επέμβασης ανώτερης γαστρεντερικής οδού</li> <li>• Φλεγμονώδη νόσο εντέρου</li> <li>• Σοβαρές νευρολογικές, ψυχιατρικές ή αιματολογικές διαταραχές</li> <li>• Ιστορικό αλκοολισμού ή κατάχρηση φαρμάκων κατά τους προηγούμενους 6 μήνες</li> <li>• Έγκυες ή θηλάζουσες</li> <li>• Σοβαρή ή ασταθής καρδιαγγειακή, πνευμονική ή ενδοκρινική νόσο, κλινικά σημαντική νεφρική ή ηπατική νόσο ή δυσλειτουργία και αιματολογική διαταραχή</li> <li>• Κάθε είδους κακοήθους νόσος κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 5 ετών</li> <li>• Έντονη παχυσαρκία, δηλαδή ο δείκτης μάζας σώματος <math>&gt; 35 \text{ kg} / \text{m}^2</math></li> <li>• Εάν συμμετέχει σε άλλη μελέτη</li> </ul>
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	Η διάρκεια της μελέτης είναι 4 εβδομάδες από την μέρα που χορηγείται η πρώτη δόση παντοπραζόλης. Ωστόσο εάν υπάρξουν ασθενείς για τους οποίους κριθεί απαραίτητο να συνεχίσουν την θεραπεία, η μελέτη θα παραταθεί άλλες 4 εβδομάδες.
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	Στην μελέτη συμμετέχουν 100 άτομα.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	<p>Οι μεταβλητές αποτελεσματικότητας, δηλαδή οι βαθμολογίες των κλιμάκων και οι μετρήσεις των εξετάσεων, θα αναλυθούν περιγραφικά και θα εξεταστούν με paired t-test ή Wilcoxon signed rank test ανάλογα με την περίπτωση.</p> <p>Ο χρόνος για την απαλλαγή από τη θεραπεία θα αναλυθεί χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία Kaplan-Meier.</p>
--------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



## ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

ΓΟΠ	Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση
PPI	Proton Pump Inhibitor (Αναστολέας Αντλίας Πρωτονίων)
LES	Lower Esophageal Sphincter (Κατώτερος Οισοφαγικός Σφικτήρας)
IBS	Irritable Bowel Syndrome (Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου)
HRQoL	Health Related Quality of Life (Ποιότητα Ζωής σχετιζόμενη με την Υγεία)
CRF	Case Report Form (Έντυπο Αναφοράς Περίπτωσης)
ΑΣ	Ανεπιθύμητο Συμβάν
ΑΕ	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
ICH	International Conference on Harmonization
IEC	International Ethics Committee

## 1 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΚΑΙ ΣΚΕΠΤΙΚΟ

### 1.1 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι μια ασθένεια του πεπτικού συστήματος, η οποία ταλαιπωρεί εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο. Δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά στην επικράτηση μεταξύ ανδρών και γυναικών, αλλά οι άνδρες φαίνεται ότι έχουν υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών. Επίσης, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνεται με την ηλικία, ιδιαίτερα μετά την ηλικία των 40 ετών. Γενικότερα, η ΓΟΠ αποτελεί μια παθολογική κατάσταση κατά την οποία το όξινο γαστρικό περιεχόμενο, αντί να συνεχίσει τη φυσιολογική του ροή από το στομάχι προς το λεπτό έντερο για την ολοκλήρωση της πέψης, παλινδρομεί στον οισοφάγο. Τα όξινα αυτά γαστρικά υγρά προκαλούν βλάβες στο βλεννογόνο του οισοφάγου.

Πιο συγκεκριμένα, στη συμβολή μεταξύ οισοφάγου με το στομάχι υπάρχει ένας μυϊκός σφιγκτήρας, ο κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας (LES), ο οποίος επιτρέπει τη διέλευση τροφής από τον οισοφάγο στο στομάχι, αλλά παρεμποδίζει την παλινδρόμηση της τροφής από το στομάχι στον οισοφάγο. Μετά την κατάποση, η βαλβίδα ανοίγει για να επιτρέψει την είσοδο της τροφής και στη συνέχεια κλείνει για να εμποδίσει την παλινδρόμηση του περιεχομένου του στομάχου στον οισοφάγο. Αυτός ο μηχανισμός δεν λειτουργεί στην γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, με αποτέλεσμα να επιστρέφει γαστρικό περιεχόμενο στον οισοφάγο και να προκαλεί συμπτώματα.

Ωστόσο, ενώ το στομάχι είναι προστατευμένο από το γαστρικό οξύ, ο οισοφάγος δεν έχει καμία προστασία από αυτό και ερεθίζεται όταν έρχεται σε επαφή με το οξύ. Έτσι, εμφανίζεται το κλασικό σύμπτωμα του οπισθοστερνικού καύσους. Καθώς το εσωτερικό τοίχωμα του οισοφάγου δεν είναι σχεδιασμένο για να αντέχει την επίμονη, μακροχρόνια έκθεση στα οξέα του στομάχου, μπορεί να υποστεί σημαντικές βλάβες.

Μια κοινή αιτία της συγκεκριμένης ασθένειας είναι η ύπαρξη μιας δυσλειτουργίας του στομάχου που ονομάζεται διαφραγματοκήλη. Αυτό συμβαίνει όταν το άνω μέρος του στομάχου και ο οισοφαγικός σφιγκτήρας φτάνουν πάνω από το διάφραγμα, δηλαδή, τον μυ που χωρίζει το στομάχι από το στήθος. Κανονικά, το διάφραγμα είναι υπεύθυνο για να διατηρεί τα οξέα μέσα στο στομάχι. Αλλά εάν υπάρχει διαφραγματοκήλη, τα οξέα του στομάχου μπορεί να κινηθούν προς τα επάνω, προς τον οισοφάγο και να προκαλέσουν τα συμπτώματα της όξινης παλινδρόμησης. Μια άλλη, εξίσου βασική αιτία, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, είναι η παχυσαρκία. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε στα *Annals of Internal Medicine* το 2005, η παχυσαρκία συνδέεται με στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης

συμπτωμάτων ΓΟΠ. Άλλες αιτίες μπορεί να είναι η κύηση, ο υποτροπιάζον ή επίμονος εμετός, η συνήθεια καπνίσματος, η κατανάλωση αλκοόλ ή η πρόσληψη ορισμένων τροφίμων.

Η πύρωση (αίσθημα καύσου) είναι το συνηθέστερο σύμπτωμα και είναι ασταθώς ενδεικτικό του βαθμού της ασθένειας. Συχνά είναι βαριά, εμφανιζόμενη 30 – 60 λεπτά μετά το φαγητό και εκλύεται ή ανακουφίζεται από την όρθια στάση. Άλλο σύμπτωμα της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης είναι ο πόνος στο κάτω στερνικό επίπεδο ή την ξιφοειδή, ο οποίος αντανakλάται συχνά στην μεσωμοπλάτια περιοχή, το λαιμό, το σαγόνι ή κατεβαίνει τους βραχίονες και μπορεί να μοιάζει πολύ με στηθάγχη. Επίσης, είναι πιθανό να υπάρξει πόνος κατά την κατάποση ο οποίος μπορεί να οφείλεται είτε σε διαταραχές της λειτουργίας της κατάποσης, είτε σε ένα μηχανικό κώλυμα κατά το πέρασμα των υγρών και των στερεών τροφών δια του οισοφάγου. Η αιτία μπορεί να είναι μια στένωση του οισοφάγου, ως αποτέλεσμα της φλεγμονής. Οι διαταραχές της κατάποσης και ειδικότερα ο πόνος θεωρούνται ως ένα σοβαρό σύμπτωμα, το οποίο απαιτεί την επείγουσα ιατρική διερεύνηση, ακόμα και στην πιο ελαφριά μορφή. Εξίσου τυπικό σύμπτωμα της ΓΟΠ θεωρείται η αναγωγή γαστρικού περιεχομένου.

Η εξέταση που θέτει τη διάγνωση είναι η ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού συστήματος (γαστροσκόπηση). Αν τα συμπτώματα είναι καθημερινά και μακροχρόνια τόσο ώστε να επηρεάζουν την ποιότητα ζωής, προτείνεται η γαστροσκόπηση όχι μόνο για να διαγνωστεί η νόσος αλλά και να διαπιστωθεί το μέγεθος των διαβρώσεων στον οισοφάγο. Γενικότερα, ποσοστό 30% των ασθενών με συμπτώματα ΓΟΠ εμφανίζουν φυσιολογικό βλεννογόνο κατά την ενδοσκόπηση του οισοφάγου. Ωστόσο, με την βιοψία του βλεννογόνου τίθεται η διάγνωση της ασθένειας στους περισσότερους ασθενείς. Ένας άλλος τρόπος διάγνωσης είναι η οισοφαγική μανομετρία. Η δοκιμασία αυτή χρησιμεύει για την διερεύνηση της λειτουργίας του κάτω σφικτήρα του οισοφάγου, της ικανότητας του οισοφάγου να αυτοκαθαρίζεται από ανάρροια γαστρικού υγρού και της παρουσίας δυσκινησίας του οισοφάγου. Ωστόσο, ο πιο αντικειμενικός τρόπος για την απόδειξη της παλινδρόμησης περιεχομένου του στομάχου στον οισοφάγο και για την μέτρηση του χρόνου που απαιτείται για την απαλλαγή του από το οξύ που έχει παλινδρομήσει είναι η παρακολούθηση του pH του οισοφάγου. Η παρακολούθηση του pH γίνεται συνήθως την νύχτα, όταν ο ασθενής κοιμάται.

Ο στόχος της θεραπείας της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης είναι η υποχώρηση των συμπτωμάτων. Υπάρχουν μη φαρμακευτικά μέσα όπως η αλλαγή τρόπου ζωής η οποία είναι πολύ σημαντική για την αποφυγή της παλινδρόμησης. Επειδή, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η παχυσαρκία αποτελεί μια σημαντική αιτία στην εμφάνιση της νόσου, η ελάττωση του σωματικού βάρους είναι απαραίτητη στην περίπτωση αυτή. Επίσης, άλλες καταστάσεις οι οποίες προδιαθέτουν αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση (πχ σφικτές ζώνες ή κορσέδες) πρέπει να αποφεύγονται. Ο ασθενής πρέπει, επίσης, να αποφεύγει την κατάκλιση

αμέσως μετά τα γεύματα και να κοιμάται με την κεφαλή του κρεβατιού ανυψωμένη κατά 20 - 25 εκατοστά. Ακόμη, οι τροφές οι οποίες προκαλούν μείωση της πίεσης του κάτω οισοφαγικού σφιγκτήρα, όπως λίπος, σοκολάτα, дуόσμος και ενδεχομένως καφεΐνη, πρέπει να αποφεύγονται όσο είναι δυνατόν. Επίσης, ο καπνός και το οινόπνευμα μειώνουν την πίεση του κάτω οισοφαγικού σφιγκτήρα και είναι καλύτερα να αποφεύγονται. Υπάρχει εξίσου ένδειξη ότι κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα όταν καταναλώνουν εσπεριδοειδή ή προϊόντα ντομάτας, για αυτό πρέπει να αποφεύγουν αυτές τις τροφές.

Υπάρχουν και φαρμακευτικές αγωγές οι οποίες χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Τα αντιόξινα, δηλαδή τα φάρμακα που εξουδετερώνουν τα γαστρικά οξέα, είναι μία από αυτές. Τα φάρμακα αυτά ανακουφίζουν προσωρινά από το αίσθημα καύσους, αλλά δεν έχουν καμία δράση στην ελάττωση της παραγωγής του υδροχλωρικού οξέος από το στομάχι. Επίσης, τα φάρμακα που βελτιώνουν την κινητικότητα του οισοφάγου και τη λειτουργία του κάτω οισοφαγικού σφιγκτήρα είναι μία άλλη επιλογή. Η πύρωση συνδυάζεται συχνά με διαταραχές στην κινητικότητα του οισοφάγου και με μια ανεπάρκεια στη λειτουργία του κάτω οισοφαγικού σφιγκτήρα. Για το λόγο αυτό, η χορήγηση φαρμάκων που προάγουν την ομαλή κινητικότητα του οισοφάγου είναι ωφέλιμη. Τα φάρμακα αυτά (ονομάζονται και προκινητικά) επιταχύνουν την κένωση του στομάχου και έτσι απαλλάσσουν τον ασθενή από το μετεωρισμό. Η πιο συνήθης και αποτελεσματική θεραπεία είναι τα φάρμακα τα οποία ελαττώνουν την παραγωγή οξέος στο στομάχι. Με τα σύγχρονα φάρμακα αναστέλλεται αποτελεσματικά η υπέρμετρη παραγωγή υδροχλωρικού οξέος στο στομάχι. Με την ελάττωση της γαστρικής οξύτητας απαλλάσσεται ο ασθενής από το αίσθημα του οπισθοστερνικού καψίματος, τις όξινες ερυγές και τον πόνο κατά την κατάποση. Η δράση τους είναι πάρα πολύ γρήγορη και θεωρούνται ως η καλύτερη θεραπεία για την παλινδρομική νόσο. Η χορήγησή τους ενδείκνυται τόσο για τις βαριές μορφές, όσο και για τις ήπιες μορφές της νόσου. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι υποκατεστημένες βενζιμιδαζόλες, ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη και ραμπεπραζόλη.

Ωστόσο, οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται καλά στη συντηρητική (αλλαγές του τρόπου ζωής) και στην φαρμακευτική αγωγή μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Η χειρουργική επέμβαση είναι αποτελεσματική για την θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Κατά τη χειρουργική αντιμετώπιση, διορθώνεται η διαφραγματοκήλη και ενδυναμώνεται ο μυϊκός σφιγκτήρας που υπάρχει στη συμβολή μεταξύ οισοφάγου και στομάχου.

## 1.2 ΣΚΕΠΤΙΚΟ

Αυτή η μελέτη πραγματοποιείται για να μελετήσει την αποτελεσματικότητα μιας συγκεκριμένης θεραπείας σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Αποτελεί μια μελέτη παρατήρησης, πολυκεντρική, μιας ομάδας, με γνωστό φάρμακο και προοπτική. Όπως έχει αναφερθεί στο θεωρητικό κομμάτι, μια από τις πιο αποτελεσματικές και συνηθέστερες θεραπείες είναι τα φάρμακα τα οποία αναστέλλουν αποτελεσματικά την υπέρμετρη παραγωγή υδροχλωρικού οξέος στο στομάχι. Ωστόσο, επειδή υπάρχουν πειστικές αποδείξεις ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) είναι ανώτεροι από τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της ισταμίνης (H<sub>2</sub>RA), η μελέτη θα πραγματοποιηθεί με βάση ένα τύπο αναστολέα αντλίας πρωτονίων και συγκεκριμένα με την παντοπραζόλη.

Η καταστολή των οξέων αποτελεί τον πυλώνα της ιατρικής θεραπείας της ΓΟΠ. Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων παρέχουν ταχεία συμπτωματική ανακούφιση και επούλωση της ασθένειας στους περισσότερους ασθενείς, κι έχουν αποδειχθεί ότι είναι ανώτεροι από τους ανταγωνιστές των υποδοχέων H<sub>2</sub> και στην ανακούφιση των σχετιζόμενων συμπτωμάτων. Αυτό οφείλεται στην μεγαλύτερη καταστολή της ενδογαστρικής οξύτητας 24 ωρών, καθώς υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού καταστολής οξέος και των ρυθμών επούλωσης του οισοφάγου. Η πλήρης εξάλειψη της πύρωσης και της παλινδρόμησης οξέος σε ασθενείς με επιπλοκές ΓΟΠ δεν εγγυάται την ομαλότητα στο προφίλ του οισοφαγικού pH, η οποία μπορεί να εκτιμηθεί με αξιοπιστία από την παρακολούθηση του οισοφαγικού pH. Έχει πρόσφατα υποστηριχθεί ότι η πλειονότητα των ασθενών που παρουσιάζουν άτυπες εκδηλώσεις της ασθένειας, όπως μη καρδιακός πόνος στο στήθος, άσθμα, χρόνια λαρυγγίτιδα και χρόνιος βήχας, δεν έχουν τα κλασικά συμπτώματα καούρας ή όξινης παλινδρόμησης. Οι γιατροί πρέπει να βασίζονται στην παρακολούθηση του οισοφαγικού pH για να κάνουν τη διάγνωση των συμπτωμάτων παλινδρόμησης σε αυτές τις περιπτώσεις. Ωστόσο, μια θετική δοκιμή δεν αποδεικνύει μια σχέση αιτίου-αποτελέσματος. Το τελευταίο μπορεί να αποδειχθεί μόνο με σιγουριά όταν τα άτυπα συμπτώματα βελτιώνονται σημαντικά με αποτελεσματική καταστολή του ενδοοισοφαγικού οξέος.

Μια δοσολογία ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων υψηλής δόσης έχει υιοθετηθεί ευρέως προκειμένου να επιτευχθεί η αποτελεσματική καταστολή του ενδοοισοφαγικού οξέος στις επιπλοκές και άτυπες εκδηλώσεις της ΓΟΠ. Η παντοπραζόλη είναι ένας αναστολέας της αντλίας πρωτονίων που έχει αναπτυχθεί πρόσφατα με σημαντικά μεγαλύτερη οξύτητα απ' ό,τι η ομεπραζόλη και η λανσοπραζόλη, το οποίο μπορεί να οφείλεται στην αναφερθείσα υψηλότερη γαστροεπλεκτικότητα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι μια μονή καθημερινή δόση παντοπραζόλης 40 mg είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, μειώνοντας την γαστρική οξύτητα.

Παρά το γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συγκεκριμένης ουσίας έχουν μελετηθεί και τεκμηριωθεί σε αρκετές κλινικές δοκιμές παγκοσμίως, υπάρχουν περιορισμένα

στοιχεία σε συνήθεις κλινικές καταστάσεις στην Ελλάδα σχετικά με τα πρότυπα αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και θεραπείας σε ασθενείς με ΓΟΠ που έχουν χορηγηθεί με παντοπραζόλη. Ως εκ τούτου, στην παρούσα μελέτη θα συγκεντρωθούν δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της παντοπραζόλης. Συγκεκριμένα, θα καταγραφούν τα συμπτώματα του κάθε ασθενή με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Κατά συνέπεια, θα καταγράφονται και οι αλλαγές στα συμπτώματα και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής κάθε ασθενή, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου που χρειάστηκε ώστε να υπάρχει ανακούφιση από αυτά μετά την χορήγηση παντοπραζόλης.

Ειδικότερα, σε κάθε ασθενή θα δίνεται ερωτηματολόγιο (ReQuest™) κάθε μία βδομάδα ώστε να μελετάται η ποιότητα ζωής τους κατά την μελέτη, κι αν υπάρχει ανακούφιση από τα συμπτώματα κατά την πάροδο του χρόνου. Η δοσολογία παντοπραζόλης θα μειώνεται ανάλογα, εάν υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ασθενής παρουσιάζει βελτίωση. Κατά την διάρκεια της μελέτης, θα πραγματοποιούνται οι απαιτούμενες εξετάσεις ώστε να διαπιστώνεται έγκυρα η βελτίωση ή όχι των ασθενών.

Επομένως, η μελέτη πραγματοποιείται ούτως ώστε να παρατηρηθεί κατά πόσο η χορήγηση παντοπραζόλης σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση θα τους ανακουφίσει από τα συμπτώματα και θα τους προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής.

## **2 ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ**

### **2.1 ΚΥΡΙΟΣ ΣΤΟΧΟΣ**

Κύριος στόχος αυτής της μελέτης παρατήρησης μέγιστης διάρκειας οκτώ εβδομάδων είναι η αποτελεσματικότητα της ημερήσιας χορήγησης παντοπραζόλης σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Η διεξαγωγή της μελέτης θα γίνει στην Ελλάδα και αποσκοπεί στη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της συγκεκριμένης ουσίας για τη θεραπεία των ασθενών που διαγνώστηκαν με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και έχουν συμπτώματα τουλάχιστον 20 ημέρες.

## 2.2 ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΣΤΟΧΟΙ

Δευτερεύοντες στόχοι είναι η ασφάλεια της ημερήσιας χορήγησης παντοπραζόλης σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, καθώς και η ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα της νόσου.

## 2.3 ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### 2.3.1 ΚΥΡΙΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Κύρια μέτρηση αποτελεί η καταγραφή των συμπτωμάτων κατά την διάρκεια της μελέτης με βάση το ReQuest™, το οποίο είναι μια ισχυρή, επικυρωμένη, ευαίσθητη κλίμακα αυτοαξιολόγησης που χρησιμοποιείται τόσο σε διαβρωτικό όσο και σε μη διαβρωτικό ΓΟΠ για την παρακολούθηση των αλλαγών στη θεραπεία, στο φάσμα των συμπτωμάτων κάθε ημέρα γρήγορα και αξιόπιστα. Η μέθοδος αυτή αξιολογεί το βάρος των συμπτωμάτων μετρώντας την ένταση και τη συχνότητα όλων των διαστάσεων χρησιμοποιώντας αντίστοιχα οπτική αναλογική κλίμακα 100 mm και κλίμακα Likert 7 σημείων (που κυμαίνεται από «0» έως «περισσότερες από 10 φορές την ημέρα» ή «συνεχώς»). Συγκεκριμένα, η απαιτούμενη αξιολόγηση του ReQuest™ θα πραγματοποιηθεί κατά τις ημέρες 1, 8, 15, 22, και 29. Κατά την συλλογή των συγκεκριμένων ερωτηματολογίων θα αξιολογείται η βελτίωση των συμπτωμάτων για τον κάθε ασθενή καθώς και ο αριθμός των ασθενών που παρουσίασε βελτίωση, ώστε να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα της παντοπραζόλης. Οι ασθενείς θα λάβουν λεπτομερείς οδηγίες στην πρώτη επίσκεψη, σχετικά με την τεχνική χρήσης της κλίμακας ReQuest™, την οποία θα ζητηθεί να ολοκληρώνουν κάθε μέρα στο σπίτι. Θα υπάρχουν συχνές τηλεφωνικές κλήσεις κατά την περίοδο της μελέτης, ώστε να ενθαρρύνεται ο ασθενής να ολοκληρώσει το ημερολόγιο.

### 2.3.2 ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Δευτερεύοντες μετρήσεις για την μελέτη αποτελούν οι καταγραφές πιθανών νοσηλειών που μπορεί να υπάρξουν, σε κάθε φάση της μελέτης, λόγω έντονων συμπτωμάτων και ανεπιθύμητων ενεργειών. Από τις καταγραφές αυτές θα ελέγχεται η ασφάλεια στην χορήγηση παντοπραζόλης.

### 3 ΜΕΘΟΔΟΙ

#### 3.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

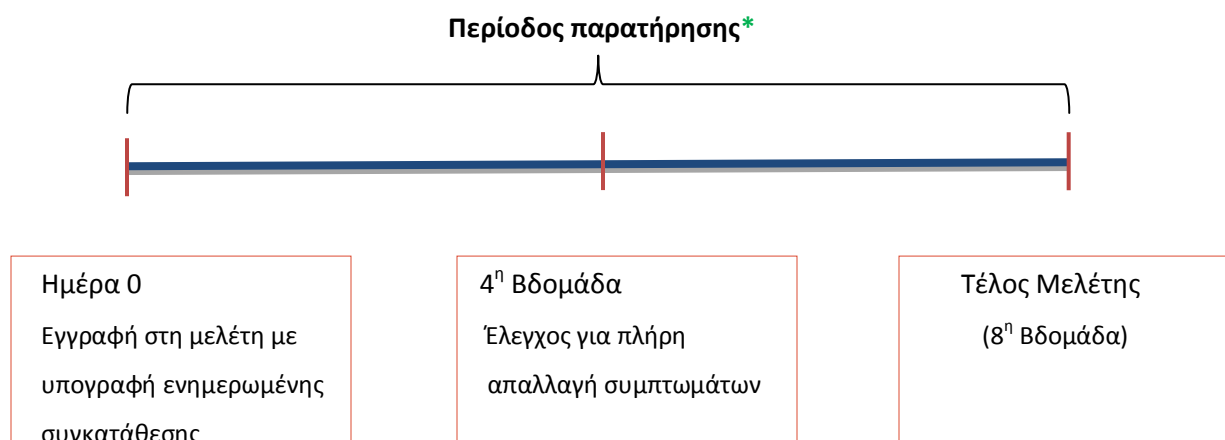
Η μελέτη είναι προοπτική μελέτη παρατήρησης, πολυκεντρική, μιας ομάδας, με γνωστό φάρμακο και έχει σχεδιαστεί με δεδομένα ασθενών με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση που δεν υποβάλλονταν σε θεραπεία υποκατάστασης και θα ξεκινήσουν την θεραπεία με παντοπραζόλη 40mg δύο φορές την ημέρα ενώ μετά τροποποιείται η συχνότητα της χορήγησης σε μία φορά την ημέρα.

Στην πρώτη φάση της περιόδου της μελέτης διάρκειας δύο εβδομάδων, θα συλλέγονται τα δεδομένα από τους ασθενείς που λαμβάνουν παντοπραζόλη με ημερήσια δόση δύο κάψουλες (δηλαδή σύνολο 80 mg), που χορηγούνται από το στόμα, μια το πρωί σε άδειο στομάχι μισή ώρα πριν το πρωινό και μια το βράδυ. Στην δεύτερη περίοδο της μελέτης, η δοσολογία θα μειωθεί σε μια φορά την ημέρα το πρωί. Θα συλλέγονται, επίσης, τα στοιχεία των ίδιων ασθενών που λαμβάνουν τον συγκεκριμένο αναστολέα αντλίας πρωτονίων, για άλλες δύο εβδομάδες όπου διαρκεί η δεύτερη φάση. Δηλαδή, οι ασθενείς, εάν παρουσιάσουν σημαντική βελτίωση, δηλαδή ανακούφιση των συμπτωμάτων, θα συνεχίσουν με την ίδια ουσία, αλλά διαφορετική συχνότητα χρήσης, μειώνοντας σε 40mg ημερησίως.

Στην πορεία της παρακολούθησης και με το πέρας των τεσσάρων εβδομάδων, θα γίνει προσπάθεια να τερματιστεί η χορήγηση θεραπείας, εφόσον μας το επιτρέπουν τα στοιχεία που συλλέγουμε και η κλινική κατάσταση του ασθενούς. Εάν αυτό δεν συμβεί και κριθεί απαραίτητο, θα υπάρξει και τρίτη φάση της μελέτης, διάρκειας άλλων τεσσάρων εβδομάδων, κατά την οποία θα συνεχίζουν την χορήγηση φαρμάκου όσοι ασθενείς δεν θα επιτύχουν πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων την 4<sup>η</sup> εβδομάδα.

Αυτή είναι μια μη-παρεμβατική μελέτη παρατήρησης και δεν έχει σκοπό να μεταβάλλει την κλινική διαχείριση των ασθενών. Σκοπός είναι να αποδειχθεί ότι η παντοπραζόλη ανακουφίζει τους ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση από τα συμπτώματα και κατά συνέπεια έχουν μια καλύτερη ποιότητα ζωής.





\*Οι επισκέψεις παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης θα πραγματοποιούνται με συχνότητα που καθορίζεται σύμφωνα με τη διακριτική ευχέρεια κάθε ερευνητή, σύμφωνα με τη συνήθη κλινική τους πρακτική.

**Σχήμα 1:** Σχηματικό διάγραμμα σχεδιασμού μελέτης

## 3.2 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο πληθυσμός της μελέτης θα περιλαμβάνει 100 ενήλικες με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αλλά όχι ασθενείς που υποβάλλονται ήδη σε κάποια άλλη θεραπεία για την νόσο.

Θεωρείται ότι ένα 15% θα έχουν ελλιπή στοιχεία ή θα αποχωρήσουν από τη μελέτη πριν την ολοκλήρωση της, άρα το τελικό σύνολο αναμένεται να είναι 85 ασθενείς. Το ελάχιστο για να πραγματοποιηθούν οι αναλύσεις ορίζεται ο αριθμός των 70 ατόμων. Οι ασθενείς που αποχωρούν ή διακόπτουν πρόωρα την μελέτη θα αναφέρονται και θα αναλύονται και οι λόγοι της διακοπής/αποχώρησής τους.

## 3.3 ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Τα δεδομένα, όσον αφορά τα συμπτώματα, θα συλλέγονται από ερωτηματολόγιο (ReQuest<sup>TM</sup>), το οποίο αποτελεί ένα εξειδικευμένο για την ασθένεια, αυτό-χορηγούμενο και ψυχομετρικά επικυρωμένο όργανο έκβασης που έχει σχεδιαστεί για να εκτιμήσει την πορεία των

συμπτωμάτων γρήγορα και αξιόπιστα κάθε ημέρα. Υπάρχουν δύο τύποι, ο ένας είναι το ReQuest™ - GI το οποίο περιλαμβάνει διαστάσεις όσων αφορά όξινες καταγγελίες, άνω κοιλιακές / στομαχικές καταγγελίες, κατώτερες κοιλιακές / πεπτικές καταγγελίες και ναυτία, και το ReQuest™ - WSO το οποίο περιλαμβάνει διαταραχές ύπνου και άλλες καταγγελίες. Οι διαστάσεις θα αξιολογηθούν ως προς τη συχνότητα και την ένταση, και οι ασθενείς θα πληροφορηθούν πλήρως για τον τρόπο χρήσης του ερωτηματολογίου πριν την έναρξη της μελέτης.

Επομένως, όταν τα δεδομένα καταγραφούν με βάση τον πιο πάνω τρόπο, θα εισάγονται σε ένα ηλεκτρονικό CRF, το οποίο έχει σχεδιαστεί για τη συλλογή ενός απαιτούμενου αρχείου δεδομένων και άλλων πληροφοριών για κάθε ασθενή κατά τη διάρκεια μιας κλινικής δοκιμής, από προσωπικό που έχει την κατάλληλη εκπαίδευση. Η διαβίβαση των δεδομένων από το CRF στο κέντρο συντονισμού, για τη διαχείριση δεδομένων και τις αναλύσεις, θα γίνεται εξίσου ηλεκτρονικά. Ακολουθώντας, αυτόματα προγράμματα επικύρωσης θα ελέγχουν τις αποκλίσεις των δεδομένων. Τα στοιχεία θα επιβεβαιώνονται ή θα διορθώνονται πριν τη μεταφορά στον κύριο ερευνητή, ο οποίος πρέπει να πιστοποιεί ότι τα δεδομένα που εισήχθησαν στην βάση δεδομένων ότι είναι πλήρη και ακριβή.

### **3.4 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ**

#### **3.4.1 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ**

- Ηλικία από 18 – 70 ετών
- Τυπικά και / ή άτυπα συμπτώματα ΓΟΠ τουλάχιστον 20 ημέρες
- Έγγραφη πληροφορούμενη συγκατάθεση

#### **3.4.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ**

- Άτομα με οποιανδήποτε άλλη γαστρεντερική νόσο (δηλαδή πεπτικό έλκος, σύνδρομο Zollinger-Ellison, πυλωρική στένωση)
- Ιστορικό χειρουργική επέμβασης ανώτερης γαστρεντερικής οδού και / ή οισοφάγου
- Αλλεργία στην παντοπραζόλη
- Φλεγμονώδη νόσο εντέρου
- Σοβαρές νευρολογικές, ψυχιατρικές ή αιματολογικές διαταραχές
- Ιστορικό αλκοολισμού ή κατάχρηση φαρμάκων κατά τους προηγούμενους 6 μήνες

- Έγκυες ή θηλάζουσες
- Σοβαρή ή ασταθής καρδιαγγειακή, πνευμονική ή ενδοκρινική νόσο, κλινικά σημαντική νεφρική ή ηπατική νόσο ή δυσλειτουργία και αιματολογική διαταραχή
- Κάθε είδους κακοήθης νόσος κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 5 ετών (εκτός από επιτυχώς αντιμετωπισμένο καρκίνο του δέρματος)
- Έντονη παχυσαρκία, δηλαδή ο δείκτης μάζας σώματος  $> 35 \text{ kg} / \text{m}^2$
- Εάν συμμετέχει σε άλλη μελέτη

### 3.5 ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ημερομηνία διεξαγωγής της μελέτης θα καθοριστεί πλήρως όταν ολοκληρωθεί η ένταξη του προβλεπόμενου αριθμού ασθενών και όχι πάνω από έξι μήνες. Κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες πραγματοποιείται χορήγηση παντοπραζόλης 40mg δύο φορές την ημέρα, ενώ τις επόμενες δύο εβδομάδες μειώνεται στην μία ημερησίως. Εάν καταστεί απαραίτητο, η μελέτη θα συνεχιστεί για ακόμη τέσσερις εβδομάδες με την ανάλογη δοσολογία για κάθε ασθενή. Δηλαδή η μελέτη θα διαρκέσει στο σύνολο της από τέσσερις έως οκτώ εβδομάδες, ανάλογα με την ανταπόκριση των ασθενών στην θεραπεία.

## 4 ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

### 4.1 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΟ ΣΥΜΒΑΝ (ΑΣ)

Ανεπιθύμητο συμβάν αποτελεί κάθε ανεπιθύμητη εκδήλωση, από ιατρικής άποψης, σε συμμετέχοντα σε κλινική μελέτη στον οποίο χορηγείται φαρμακευτικό προϊόν και η οποία δεν παρουσιάζει αναγκαστικά αιτιολογική συσχέτιση με τη συγκεκριμένη θεραπεία.

Πιο συγκεκριμένα αποτελεί:

- Ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά την χρήση
- Αντιδράσεις που οφείλονται σε παραδοξολογία, κακή χρήση, διακοπή της λήψης, εθισμό, ευαισθησία ή τοξικότητα
- Φαινομενικά μη σχετιζόμενες ασθένειες ή επιδείνωση της προϋπάρχουσας νόσου.
- Τραυματισμούς ή ατυχήματα που υποπτευόμαστε ότι έχουν σχέση με τη χρήση
- Μη φυσιολογικά ευρήματα κατά φυσική εξέταση
- Έλλειψη αποτελεσματικότητας
- Εκδηλώσεις αλληλεπίδρασης

Η εμφάνιση των ΑΣ πρέπει να επιδιώκεται με ερώτηση του ασθενούς σε κάθε επίσκεψη κατά τη διάρκεια της μελέτης. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα μπορούν επίσης να ανιχνευθούν όταν προσφέρονται εθελοντικά από τον ασθενή κατά τη διάρκεια ή μεταξύ επισκέψεων ή με φυσική εξέταση, εργαστηριακό έλεγχο ή άλλες αξιολογήσεις που παρέχονται από τον ασθενή. Οι κλινικά σημαντικές μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές ή τα αποτελέσματα των δοκιμών θα πρέπει να εντοπίζονται μέσω ανασκόπησης τιμών εκτός των φυσιολογικών ορίων ή κλινικά σημαντικών διακυμάνσεων, σημαντικών μεταβολών από την αρχική τιμή ή την προηγούμενη επίσκεψη ή από τιμές που θεωρούνται μη τυπικές σε ασθενείς με υποκείμενη νόσο. Οι ερευνητές έχουν την ευθύνη για τη διαχείριση της ασφάλειας ενός συγκεκριμένου ασθενούς και τον εντοπισμό κλινικά σημαντικών ΑΣ.

## 4.2 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ (ΑΕ)

Ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί κάθε δυσάρεστη και μη επιδιωκόμενη επιβλαβής αντίδραση σε φάρμακο στις συνήθεις δόσεις (ή σε υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν σε οποιαδήποτε δόση) με βάσιμη πιθανότητα συσχέτισης με το φάρμακο.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι περίπου το 5% των ασθενών αναμένεται να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο είναι διάρροια και κεφαλαλγία, που και οι δύο εμφανίζονται σε περίπου 1% των ασθενών. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με την παντοπραζόλη.

Συγκεκριμένα, ως:

- “Όχι Συχνές” (δηλαδή με συχνότητα  $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) έχουν καταγραφεί ενέργειες όπως η διάρροια, ναυτία / έμετος, διάταση της κοιλίας και μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, κοιλιακό άλγος, δυσφορία, εξάνθημα, κνησμός, εξασθένιση, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, αυξημένα ηπατικά ένζυμα (τρανσαμινάσες, γ-GT) και διαταραχές ύπνου.
- “Σπάνιες” (δηλαδή με συχνότητα  $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) έχουν καταγραφεί ενέργειες όπως διαταραχές όρασης / θαμπή όραση, κνίδωση, αγγειοοίδημα, αρθραλγία, μυαλγία, υπερλιπιδαιμίες και αυξήσεις λιπιδίων (τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης), μεταβολές σωματικού βάρους, θερμοκρασία σώματος αυξημένη, οίδημα περιφερικό, υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και αναφυλακτικής καταπληξίας), αυξημένη χολερυθρίνη και κατάθλιψη (και όλες οι καταστάσεις επιδείνωσης).

- “Πολύ Σπάνιες” (δηλαδή με συχνότητα  $<1/10.000$ ) έχουν καταγραφεί ενέργειες όπως θρομβοπενία, λευκοπενία και αποπροσανατολισμός (και όλες οι καταστάσεις επιδείνωσης).
- “Μη Γνωστές” (δηλαδή δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) έχουν καταγραφεί ενέργειες όπως διάμεση νεφρίτιδα, σύνδρομο Stevens Johnson, σύνδρομο Lyell, πολύμορφο ερύθημα, φωτοευαισθησία, υπονατριαιμία, ηπατοκυτταρική βλάβη, ίκτερος, ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια και ψευδαίσθηση, σύγχυση (ιδιαίτερα σε ασθενείς με προδιάθεση, καθώς και επιδείνωση αυτών των συμπτωμάτων σε περίπτωση προϋπαρξής).

#### 4.2.1 ΜΗ ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ

Μη αναμενόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ορίζεται οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, της οποίας η φύση ή η σοβαρότητα δεν συμφωνεί με τις υπάρχουσες πληροφορίες για το προϊόν, σύμφωνα με τη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και την οδηγία χρήσεως (ή το εγχειρίδιο του ερευνητή για προϊόν σε κλινική έρευνα).

#### 4.2.2 ΣΟΒΑΡΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ

Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ορίζεται κάθε ανεπιθύμητη, από ιατρική άποψη, εκδήλωση ή ανεπιθύμητη αντίδραση, η οποία ανεξάρτητα από τη δόση μπορεί να:

- Θέσει σε κίνδυνο τη ζωή ή ακόμη και να επιφέρει θάνατο
- Απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο ή παράταση της υφιστάμενης νοσοκομειακής νοσηλείας
- Συνεπάγεται μόνιμη ή σημαντική αναπηρία/ανικανότητα ή εκφράζεται με συγγενή ανωμαλία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες χωρίζονται σε τέσσερα στάδια ανάλογα με την ένταση τους.

Δηλαδή:

- Ήπια ΑΕ: Όταν παρατηρείται δυσφορία, αλλά όχι παρεμπόδιση των φυσιολογικών καθημερινών δραστηριοτήτων
- Μέτρια ΑΕ: Όταν παρατηρείται αρκετή δυσφορία ώστε να περιορίσει ή να επηρεάσει τις καθημερινές δραστηριότητες

- Σοβαρή ΑΕ: Όταν υπάρχει ανικανότητα εργασίας ή εκτέλεσης φυσιολογικών καθημερινών δραστηριοτήτων
- Απειλητική για την ζωή ΑΕ: Όταν αποτελεί άμεση απειλή για τη ζωή του ασθενούς

## 5 ΗΘΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Η μελέτη αυτή αποτελεί μια μελέτη παρατήρησης, όπου η θεραπεία με παντοπραζόλη εντάσσεται στην καθημερινή κλινική πρακτική αντιμετώπισης της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και η συνταγογράφηση της συγκεκριμένης ουσίας διαχωρίζεται σαφώς από την απόφαση συμμετοχής ή όχι του ασθενούς στην μελέτη. Δεν απαιτείται καμία πρόσθετη διαγνωστική διαδικασία για την συμμετοχή στην μελέτη, ούτε κατά την διάρκεια αυτής. Η μελέτη σχεδιάστηκε και θα διενεργηθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τις κατευθυντήριες οδηγίες για ορθή κλινική πρακτική (ICH GCP), τις ηθικές αρχές της δήλωσης του Ελσίνκι και τις τοπικές δεοντολογικές και νομικές απαιτήσεις.

Ο ερευνητής θα πρέπει να διασφαλίσει ότι η παρούσα μελέτη διεξάγεται σε πλήρη συμμόρφωση με τις αρχές της Δήλωσης του Ελσίνκι και με τη νομοθεσία και τους κανονισμούς της χώρας στην οποία διεξάγεται η έρευνα. Η μελέτη πρέπει να συμμορφώνεται πλήρως με τις αρχές που αναφέρονται στην Τριμερή Οδηγία ICH Κατευθυντήριες Οδηγίες για Ορθή Κλινική Πρακτική. Είναι απαραίτητο να υπάρξει έγκριση από την τοπική επιτροπή ηθικής έρευνας ή από την επιτροπή θεσμικών ελέγχων πριν από την έναρξή της μελέτης.

Αποτελεί, επίσης, ευθύνη του ερευνητή η λήψη έγγραφης ενημερωμένης συγκατάθεσης από κάθε άτομο που συμμετέχει στην παρούσα μελέτη, μετά από επαρκή επεξήγηση των σκοπών, των μεθόδων, των στόχων και των πιθανών κινδύνων που ενέχει η μελέτη. Θα πρέπει επίσης να γίνεται σαφές στους ασθενείς ότι έχουν την απόλυτη ελευθερία να αρνηθούν τη συμμετοχή ή να αποσυρθούν από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή και για οποιονδήποτε λόγο.

## 6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Είναι μια περιγραφική μελέτη παρατήρησης σε προοπτική περίοδο. Αρχικά, θα καταγραφούν όλοι οι ασθενείς και τα χαρακτηριστικά τους (όπως ηλικία, φύλο, βάρος, ύψος κτλ).

Γενικά, θα καθοριστούν περιγραφικά συνοπτικά στατιστικά στοιχεία που δείχνουν παραμέτρους για τη θέση και τη διασπορά για συνεχείς παραμέτρους και συχνότητα και ποσοστά για τις κατηγορικές παραμέτρους. Η πορεία με την πάροδο του χρόνου για τις μέσες τιμές των παραμέτρων θα εμφανίζεται γραφικά με γραφήματα γραμμής που συγκρίνει την πορεία κάθε ασθενή κατά την διάρκεια της μελέτης.

Οι ασθενείς θα χρησιμοποιηθούν ως δικοί τους έλεγχοι και τα δεδομένα μετά το τέλος της μελέτης θα συγκριθούν με αυτά πριν την διεξαγωγή της, για να αξιολογηθεί έτσι, η επίδραση της θεραπείας με τη χρήση T-test for paired data. Η μέση και τυπική απόκλιση θα χρησιμοποιηθούν για να περιγράψουν συνεχείς μεταβλητές όπως τα δημογραφικά δεδομένα ασθενών και τα βασικά χαρακτηριστικά. Οι κατηγορικές δημογραφικές και βασικές μεταβλητές θα συνοψιστούν, μέσω κατανομών συχνοτήτων, με τη δοκιμασία κατάταξης σημάτων Wilcoxon, που θα χρησιμοποιηθούν για συνεχή αποτελέσματα. Η στατιστική σπουδαιότητα υποδεικνύεται από μια τιμή  $P \leq 0,05$ .

Συγκεκριμένα, οι συνολικές βαθμολογίες του ReQuest™ θα αναλυθούν χρησιμοποιώντας περιγραφικά στατιστικά στοιχεία. Οι συγκρίσεις μεταξύ ομάδων για ασθενείς με ή χωρίς αίσθηση καύσου, με ή χωρίς πόνο στο στήθος, με ή χωρίς πόνο κατά την κατάποση και με ή χωρίς αναγωγή γαστρικού περιεχομένου θα διεξαχθούν με τη χρήση του Wilcoxon rank-sum test.

Επίσης, ο χρόνος που θα χρειαστεί ο κάθε ασθενής για την ολοκλήρωση της θεραπείας θα αναλυθεί χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία Kaplan-Meier.

Τέλος, ενδείκνυται να καταγραφούν όλες οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις/συμβάντα κατά την διάρκεια της μελέτης όπως έχουν αναφερθεί προηγουμένως (παράρτημα 4.2), ή τυχών νοσηλείες ή ακόμη και θάνατοι.

Τα αποτελέσματα της μελέτης θα διαχειριστούν ηλεκτρονικά χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS (Statistical Product for Social Science) © έκδοση 16.0.

## 7 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### 1. Gastroesophageal Reflux Disease.

Catiele Antunes, MD Chief Resident; Sean Curtis, MD Resident

### 2. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: recommendations of the Asociación Mexicana de Gastroenterología.

F. Huerta-Igaa,, M.V. Bielsa-Fernándezb, J.M. Remes-Trochec, M.A. Valdovinos-Díazd, J.L. Tamayo-de la Cuestae, on behalf of the 2015 GERD Study Group

### 2. Evaluation of a Self-Management Program for Gastroesophageal Reflux Disease in China.

Wenhong Xu, MN, RN, Changxian Sun, MN, Zheng Lin, MN, RN,corresponding author Lin Lin, PhD, Meifeng Wang, BN, RN, Hongjie Zhang, PhD, and Yulei Song, MN, RN

### 3. Motility characteristics in the transition zone in Gastroesophageal Reflux Disease (GORD) patients.

Yu-wen Li,1,2 Chen-xi Xie,1 Kai-Ming Wu,3 Min-hu Chen,corresponding author1 and Ying-lian Xiaocorresponding author1

### 4. Role of altered esophageal intraluminal baseline impedance levels in patients with gastroesophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitors.

Liuqin Jiang, MD,a Bixing Ye, MD,a Lin Lin, MD, PhD,a,\* Ying Wang, MD,b and Meifeng Wang, BSa  
Monitoring Editor: Bulent Kantarceken.

### 5. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease.

Abraham Khan, Aram Kim, Cassandra Sanossian, and Fritz Francois

### 6. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes.

Kerry B. Dunbar, MD, PhD,1,2,\* Agoston T. Agoston, MD, PhD,5,\* Robert D. Odze, MD,5 Xiaofang Huo, MD, PhD,1,2 Thai H. Pham, MD,1,3 Daisha J. Cipher, PhD,6 Donald O. Castell, MD,7 Robert M. Genta, MD,1,4,8 Rhonda F. Souza, MD,1,2,9,§ and Stuart J. Spechler, MD1,2,9,§

### 7. Positive predictors for gastroesophageal reflux disease and the therapeutic response to proton-pump inhibitors.

Becker V1, Grotz S1, Schlag C1, Nennstiel S1, Beitz A1, Haller B1, Schmid RM1, Meining A1, Bajbouj M1.

### 8. Positive predictors for gastroesophageal reflux disease and the therapeutic response to proton-pump inhibitors.



Valentin Becker, Stefan Grotz, Christoph Schlag, Simon Nennstiel, Analena Beitz, Bernhard Haller, Roland M Schmid, Alexander Meining, and Monther Bajbouj

9. Randomised clinical trial: daily pantoprazole magnesium 40 mg vs. esomeprazole 40 mg for gastro-oesophageal reflux disease, assessed by endoscopy and symptoms.

Authors J. P. Moraes-Filho, M. Pedroso, E. M. M. Quigley, PAMES Study Group

10. Possible etiology of improvements in both quality of life and overlapping gastroesophageal reflux disease by proton pump inhibitor treatment in a prospective randomized controlled trial.

Mönnikes H1, Schwan T, van Rensburg C, Straszak A, Theek C, Lühmann R, Sander P, Tholen A.

11. Refractory gastroesophageal reflux disease Joaquim Prado P. Moraes-Filho

12. Prediction of response to PPI therapy and factors influencing treatment outcome in patients with GORD: a prospective pragmatic trial using pantoprazole. Heading RC1, Mönnikes H, Tholen A, Schmitt H.

13. Clinical trial: gastric acid suppression in Hispanic adults with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease - comparator study of esomeprazole, lansoprazole and pantoprazole.

Morgan D1, Pandolfino J, Katz PO, Goldstein JL, Barker PN, Illueca M.

14. Esophageal cell proliferation in gastroesophageal reflux disease: clinical-morphological data before and after pantoprazole.

Calabrese C1, Treré D, Liguori G, Gabusi V, Vici M, Cenacchi G, Derenzini M, Di Febo G.

15. Online follow-up of individuals with gastroesophageal reflux disease using a patient-reported outcomes instrument: results of an observational study.

Tielemans MM1, van Oijen MG.

16. Magnetic Sphincter Augmentation for Gastroesophageal Reflux at 5 Years: Final Results of a Pilot Study Show Long-Term Acid Reduction and Symptom Improvement.

Greta Saino, MD, Luigi Bonavina, MD, John C. Lipham, MD, Daniel Dunn, MD, and Robert A. Ganz, MD4

17. A clinical trial comparing pantoprazole and esomeprazole to explore the concept of achieving 'complete remission' in gastro-esophageal reflux disease.

K. D. BARDHAN, A. ACHIM, T. RIDDERMANN, B. PFAFFENBERGER

18. Comparative clinical trial of S-pantoprazole versus racemic pantoprazole in the treatment of gastro-esophageal reflux disease.

Vikas G Pai, Nitin V Pai, Hemant P Thacker, Jaisingh K Shinde, Vijay P Mandora, Subhash S Erram

19. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptom.

T. Scholten, G. Gatz, U. Hole

20. Effective intra-oesophageal acid suppression in patients with gastro-oesophageal reflux disease: lansoprazole vs. pantoprazole.

M. Frazzoni, E. De Micheli, A. Grisendi, V. Savarino

21. Modern diagnostic and therapeutic.

Steven A Schroeder, Maecus A. Krupp, Lawrence M. Tierney Jr.